

INCIDENCE DU DOPAGE
par l'ACÉPROMAZINE et le DIAZEPAM
sur l'ACTIVITÉ MUSCULAIRE
du CHEVAL de SPORT

THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD de LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 25 Janvier 1977

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Etienne JEANNIN

né le 16 Août 1951

à BELFORT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545306_0031



PERSONNEL ENSEIGNANT DE
L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur Monsieur le Professeur J. FROGET

Directeurs honoraires..... MM. les Professeurs JUNG, TAPERNOUX, FLORIO

P R O F E S S E U R S

15 Chaires :

- 1°) Pharmacie et ToxicologieM. LORGUE
- 2°) Anatomie descriptive - Extérieur -
anatomie appliquéeM. BARONE
- 3°) Physiologie - Thérapeutique - PharmacodynamieM. BOST
- 4°) Histologie - Embryologie - Anatomie pathologique....M. LUCAM
- 5°) Hygiène et Industrie des aliments d'origine
animaleM. FLACHAT
- 6°) Parasitologie et Maladies ParasitairesM. EUZEBY
- 7°) Pathologie médicale des équidés et des carnivores
législation vétérinaireM. FONTAINE
- 8°) Pathologie médicale du bétail et des animaux de
basse-courM. COTTEREAU
- 9°) Technique Chirurgicale - Pathologie chirurgicale....M. COULON
- 10°) Obstétrique - Pathologie de la Reproduction.....M. BERTRAND
- 11°) Pathologie générale - Microbiologie - Immunologie...M. OUDAR
- 12°) Ethnologie - Zootechnie - Economie Rurale.....M. FROGET
- 13°) Botanique appliquée - Agronomie - AlimentationM. WOLTER
- 14°) Physique et chimie biologiques et médicalesM. MAGAT
- 15°) Maladies contagieuses - Zoonoses - Législation
sanitaireM. JOUBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. FERNEY (Détaché à l'Institut de Médecine et Sciences Vétérinaires de DAKAR.)

MM. CHANTEGRELET, DELATOUR, DESCHANEL, JEAN-BLAIN, LAPPAS, LE NIHOUANNEN.

MAITRES DE CONFERENCES

M. BOIVIN.

MAITRES - ASSISTANTS AGREGES

MM. GASTELLI, MOUTHON.

MAITRES - ASSISTANTS

Mme CHAUVE, MM. DALBIEZ, FARGES, FRANCK, GEVREY, KECK, M^{le} LAVAL, MM. LEGEAY, PAYAN, PRAVE, Mme RACHAIL, M. RICHARD.

A S S I S T A N T S

MM. BASSIER, BELLI, BRILLIONNET, CHERMETTE, CHEVRIER, DEGUELLE, EUZEBY, FAU, GARNIER, GOHE, GOUY, HARS, LABE, TIANO, VILLON.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur BERTOYE de la Faculté de Médecine.

Premier Assesseur : M. le Professeur LORGUE de l'Ecole Nationale
Vétérinaire

Deuxième Assesseur : M. le Professeur LE NIHOUANNEN de l'Ecole Nationale
Vétérinaire

L'Université Claude Bernard (Médecine-Pharmacie) de LYON et l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON, déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury
de thèse.

Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LORGUE

Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Lyon.

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a toujours réservé un
accueil bienveillant.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE NIHOUANNEN

Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Lyon.

Il nous a été donné de profiter de sa
grande expérience clinique et de ses
connaissances éclectiques.

Pour l'honneur qu'il nous fait d'accepter
de juger ce travail, nous lui exprimons
notre gratitude.

A MONSIEUR DANIEL COURTOT

Ingénieur INRA.

Sa haute qualification et ses conseils nous ont été d'un grand secours dans la partie expérimentale de cet exposé.

Pour son aide et sa grande affabilité, qu'il soit ici remercié.

A MES PARENTS ET MA FAMILLE

Leur aide et leurs encouragements m'ont été précieux pour mener à bien mes études.

Par ce travail, je voudrais leur témoigner ma reconnaissance et mon affection.

A MESSIEURS PROPONET, MERCIER et GUILLOU

qui chacun à leur tour m'ont enseigné l'Equitation et m'ont fait partager leur amour du Cheval.

I N T R O D U C T I O N

Si le cheval fut utilisé autrefois comme moteur et arme de guerre, la mécanisation puis par la suite notre civilisation des loisirs en ont fait un instrument d'agrément et de compétition : Randonnées, Courses, Concours hippiques.

L'esprit de compétition ainsi que les prix attribués dans les épreuves poussent les cavaliers à demander de meilleures performances à leurs chevaux. Pour ce faire, il existe deux méthodes :

- La première consiste en la sélection de reproducteurs et à l'entraînement rationnel de leurs produits. C'est, bien sûr, un travail de longue haleine mais dont les résultats sont durables.

- La seconde consiste en la modification artificielle et éphémère des performances des chevaux à l'aide de substances médicamenteuses. C'est le dopage.

Le dopage revêt essentiellement deux formes :

- Usage d'analeptiques destinés à stimuler les chevaux ; cette forme de dopage est surtout utilisée sur les champs de course.

- Tranquillisation de chevaux particulièrement nerveux ou insuffisamment dressés pour effectuer un travail calme et précis. C'est le cas en dressage et plus particulièrement, lors de l'épreuve de dressage en concours complet.

Pourquoi cette nouvelle forme de dopage ? :

Issu du championnat du Cheval d'Armes, ancien concours militaire, le concours complet d'équitation a pour but de tester l'aptitude des Chevaux et des Cavaliers à toutes les disciplines des sports équestres. Il se présente sous la forme d'un combiné de trois épreuves : Dressage - Epreuve de Fond - Concours de saut d'obstacles.

- Dressage :

Montre la franchise et la régularité des allures ainsi que la soumission à l'emploi des aides.

- Epreuve de Fond :

Elle a lieu classiquement le lendemain de l'épreuve de dressage. Elle comporte un parcours routier à effectuer à la vitesse moyenne du trot, puis un steeple de longueur variable, un deuxième parcours routier et enfin un cross-country. Elle éprouve la résistance du cheval, son énergie, son habileté et sa franchise sur des obstacles fixes et inquiétants, son adresse en terrain varié et sa classe de galop.

- Epreuve de saut d'Obstacles :

Elle doit montrer que le Cheval a récupéré de ses efforts et qu'il conserve suffisamment d'allant et de souplesse pour franchir sans fautes les obstacles mobiles d'un parcours classique.

Les cavaliers choisissent généralement des chevaux "près du sang", donc assez "chauds" pour effectuer le mieux possible l'épreuve de fond. La fougue de leurs chevaux et le peu d'intérêt qu'ils portent à la préparation de l'épreuve de dressage par rapport à l'entraînement à l'obstacle font qu'ils ont de plus en plus recours aux tranquillisants pour obtenir de leurs montures le calme et la soumission nécessaires pour la première épreuve.

Dans ce contexte, le mot "Tranquillisant" est utilisé au sens large, pour toute molécule à action dépressive sur le système nerveux central. Il comprend donc les neuroleptiques et les tranquillisants proprement dits tels qu'ils sont définis par DELAY (1959).

Quelles sont les conséquences d'une telle pratique ? :

Sur le plan purement moral, il est évident que le dopage est contraire à l'éthique sportive et contraire aux buts de l'équitation qui se veut avant tout une école de caractère des plus formatrices.

Sur la sélection : Monsieur Henry BLANC, directeur général des Haras et de l'Equitation soulignait au conseil supérieur de l'équitation : "Pour l'élevage, le dopage fausse les performances des chevaux et par conséquent la sélection. Il s'agit de récompenser le talent du cavalier et non l'habileté frauduleuse de quelques techniciens".

Sur la santé du Cheval : A la suite d'accidents survenus en course après traitement aux stimulants, quelques données concernant les effets secondaires de ces molécules ont pu être dégagés. Par contre, en ce qui concerne les tranquillisants, les effets secondaires n'ont été étudiés que sur des organismes malades ou des animaux de laboratoire. Il n'existe à l'heure actuelle aucun travail concernant l'action des tranquillisants sur un organisme sain perturbé par un effort physique, comme c'est le cas pour un cheval de sport. C'est pourquoi nous avons entrepris le présent travail.

Dans notre exposé, après quelques rappels, nous ferons part de nos expérimentations personnelles et des résultats que nous avons pu enregistrer. En conclusion, nous tenterons d'établir quels pourront être les impacts toxicologiques du dopage par les Tranquillisants.

CHAPITRE PREMIER

ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE A L'EFFORT

PHARMACOLOGIE DES TRANQUILLISANTS

Pour mieux comprendre l'emploi des tranquillisants chez le Cheval de sport, il nous a paru indispensable de rappeler dans ce chapitre les qualités physiques et psychiques qui font du cheval un athlète, ainsi que les propriétés pharmacologiques des deux tranquillisants employés : Acépromazine et Diazepam.

I/ Le cheval en tant qu'athlète

Comme tout athlète, le cheval doit réunir des qualités physiques tout d'abord, psychiques aussi, pour permettre l'emploi rationnel de son potentiel physique. C'est ce que l'on appelle "la condition" ou "la forme".

1. CONDITION PHYSIQUE

But et résultat de l'entraînement, elle consiste en l'aptitude de l'organisme à réagir face à l'effort physique, évitant ainsi le phénomène de fatigue ou tout au moins retardant son apparition. Pour ce faire, l'animal réagit par des adaptations circulatoires, respiratoires, sanguines et thermiques. Ces adaptations consistent en modifications physiologiques et biochimiques à partir desquelles nous choisirons les variables à prendre en compte pour notre étude.

a) Adaptations circulatoires

Le sang a pour rôle d'apporter aux tissus les éléments nécessaires à leur activité et d'éliminer les déchets de leur métabolisme. Pour le tissu musculaire, l'ajustement de l'irrigation sanguine aux besoins engendrés par l'exercice repose sur deux facteurs :

• Elévation de l'irrigation : Elle se réalise au niveau des muscles par la vasodilatation des artérioles précapillaires et par la mobilisation du sang des territoires splanchniques vers les territoires musculaires. Cette auto-transfusion expliquerait la polyglobulie constatée par PERSSON (1973) chez le Cheval lors d'un exercice modéré.

• Augmentation du débit sanguin : Elle nécessite une élévation de la fréquence cardiaque ainsi qu'un accroissement de la vitesse de remplissage ventriculaire permettant de maintenir constant le volume de l'ondée systolique malgré la tachycardie.

La régulation cardiaque et circulatoire est commandée par les centres bulbaires et les stimuli sont acheminés par les fibres sympathiques et parasympathiques.

b) Adaptation respiratoire.

Lors d'un effort physique, on note une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires sous l'influence des régulateurs chimiques de la respiration : CO_2 - O_2 - pH. Ceux-ci agissent :

- Directement sur le centre bulbaire de la respiration
- Indirectement par l'intermédiaire de chémo-récepteurs situés en divers points de l'appareil circulatoire.

Lors d'un effort violent et bref, l'adaptation se fait après l'effort. Elle se fait pendant l'effort si celui-ci est long et soutenu.

c) Adaptations sanguines

Ce ne sont pas à proprement parler des adaptations, mais plutôt des témoins de l'activité musculaire. Les variations sanguines portent sur :

- Hémococoncentration : due principalement à la perte de liquide nécessaire à la régulation thermique.
- Maintient de la pression partielle d' O_2 et saturation du sang en O_2 .
- Augmentation de la pression partielle de CO_2 lors d'exercices légers, et au contraire diminution de cette pression lors d'exercices intenses.
- Acidose due à l'augmentation de CO_2 et à la formation d'acide lactique. La lactacidémie sera le témoin de la dette en O_2 contractée lors des réactions anaérobies permettant de fournir l'énergie pour la contraction musculaire.
- La Glycémie reste stable pour un travail léger. Elle augmente pour un exercice intense et bref, diminue fortement pour un exercice intense et long.
- Le taux des Acides gras non Estérifiés diminue durant l'exercice (CARLSON - PERSSON 1965).
- Les Transaminases sériques, enzymes hépatiques et musculaires, sont le signe d'un remaniement cellulaire permanent. Leur taux double ou triple dans le sérum au cours d'un exercice musculaire (FELIZOT 1969).

enzyme spécifiquement musculaire, la créatine phosphokinase (CPK) évolue comme les transaminases sériques lors d'un effort violent (VON GERBER 1969). Elle ne varie presque pas lors d'un exercice modéré.

d) Adaptation thermique.

La température rectale du cheval s'élève après effort car le rendement mécanique du muscle est faible : 20 à 25 %. Les trois-quarts de l'énergie mise en jeu pendant le travail sont donc dissipés sous forme de chaleur.

La perte de chaleur se fait essentiellement par sudation. La sueur est riche en sel (5%) d'où le problème du déficit en NaCl se traduisant par des crampes.

Compte-tenu de ce qui précède, les variables suivantes:

- rythme ventilatoire
- rythme cardiaque
- protéines sériques
- glycémie
- transaminases sériques (GOT)
- créatine phosphokinase (CPK)
- urée
- phosphatase alcaline
- lactacidémie

seront retenues pour les expériences que nous nous proposons.

2. CONDITION PSYCHIQUE

Si les épreuves de type "course" font essentiellement appel aux qualités physiques du Cheval, les concours, par la complexité de l'exercice demandé, requièrent en plus un bon équilibre nerveux. La soumission du Cheval à son cavalier, de même que la confiance qu'il lui accorde sont indispensables pour effectuer correctement une reprise de Dressage, un Cross-Country aux obstacles impressionnants ou un parcours de saut d'obstacles particulièrement tortueux. Cette condition psychique peut être innée pour certains chevaux "froids" peu impressionnables. Pour les autres, elle devra être acquise, lors du débouffrage puis du dressage, par un travail de mise en confiance visant à rendre le cheval "calme" et "droit". Cette primauté du calme, de la confiance du cheval dans l'action de son cavalier, confiance qui sera le gage de sa franchise et de son impulsion, a été soulignée par le Général L'HOTTE, dans son traité d'équitation, comme le but initial, la condition impérative et absolue de toute progression. Aucun travail utile ne pourra être entrepris sur un cheval irritable ou inquiet.

Dans le but de prévenir et éventuellement combattre la crainte, l'émotivité, ou l'indocilité du cheval, c'est-à-dire lui créer une "condition psychique" artificielle, bon nombre de cavaliers utilisent les tranquillisants, le jour des épreuves. C'est du doping car les substances médicamenteuses employées modifient les performances du cheval.

Envisageons maintenant les principales actions pharmacologiques des tranquillisants qui peuvent expliquer leur emploi chez le Cheval.

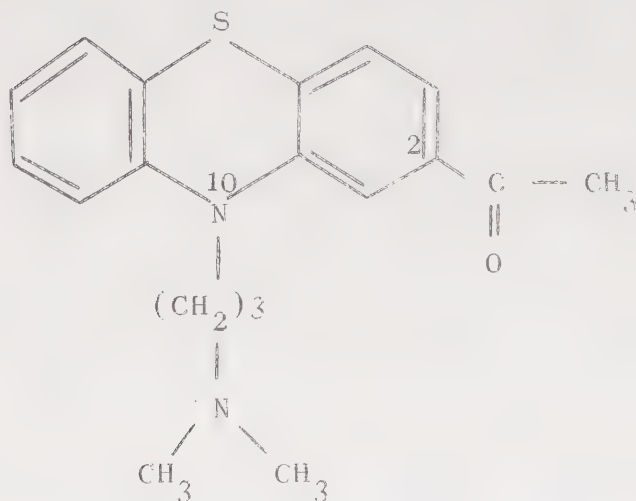
I/ Les tranquillisants, agents de Dopage

Une longue fréquentation des terrains de concours et des concurrents nous permet de dire que sur la liste des nombreux produits utilisés, l'acépromazine, médicament à usage vétérinaire, vient largement en tête, suivie d'assez loin par le diazepam issu de la pharmacopée humaine. C'est donc sur ces deux produits les plus utilisés que portera notre étude.

Rappelons tout d'abord leurs principales propriétés pharmacologiques.

1. L'ACEPROMAZINE

Ce dérivé de la phénothiazine a pour formule :



10 [3 (Diméthylamino) propyl] phénothiazine - 2 yl
méthyl cétone.

Utilisé sous forme de maléate acide, c'est un puissant neuroplégique provoquant un état de calme et d'indifférence avec atténuation de l'inquiétude, de la nervosité, de l'agressivité et des réactions de défense. C'est aussi un antalgique, potentialisateur des anesthésiques centraux et locaux. Ses principales indications sont donc la contention des animaux et la préanesthésie en chirurgie.

a) Action sur le système nerveux central.

Des expériences effectuées sur la Souris ont permis de montrer que la dose seuil provoquant un état dépressif fugace se situe vers 1 à 2 mg Kg⁻¹ par voie sous-cutanée.

Avec 3 mg Kg⁻¹ la dépression est très forte, marquée par un sommeil de 2 à 3 heures, abolition de la motricité spontanée, hypotonus musculaire accentué et inhibition d'un certain nombre de réflexes d'équilibration.

A dose plus élevée, il y a disparition de réflexes posturaux comme le réflexe de préparation statique (recherche de point d'appui) et le réflexe de correction de posture.

b) Action sur l'appareil cardio-vasculaire.

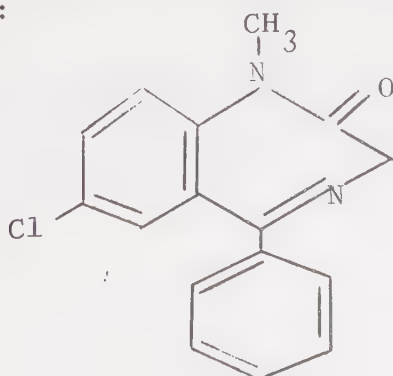
● L'administration intraveineuse d'acépromazine provoque, dans les instants qui suivent l'injection, une hypotension proportionnelle à la dose injectée. Lorsque cette dose administrée est faible, la pression remonte en peu de temps à son niveau initial alors que pour de fortes doses, de l'ordre de 10 mg kg⁻¹, la pression remonte lentement pour s'installer d'une façon stable à un niveau inférieur à la valeur initiale.

● L'acépromazine exerce une action tachycardisante d'autant plus marquée que le rythme cardiaque de base est plus lent. Cette tachycardie est en général accompagnée d'un effet inotrope positif, c'est-à-dire d'une augmentation de l'amplitude des contractions ventriculaires. Le coeur s'accélérait, il y a tendance à une légère diminution du débit. Parallèlement, on note une augmentation de la consommation d'oxygène du coeur qui semble due à la tachycardie et à l'augmentation du débit coronarien.

● L'acépromazine, enfin, diminue le travail cardiaque par l'abaissement des résistances périphériques.

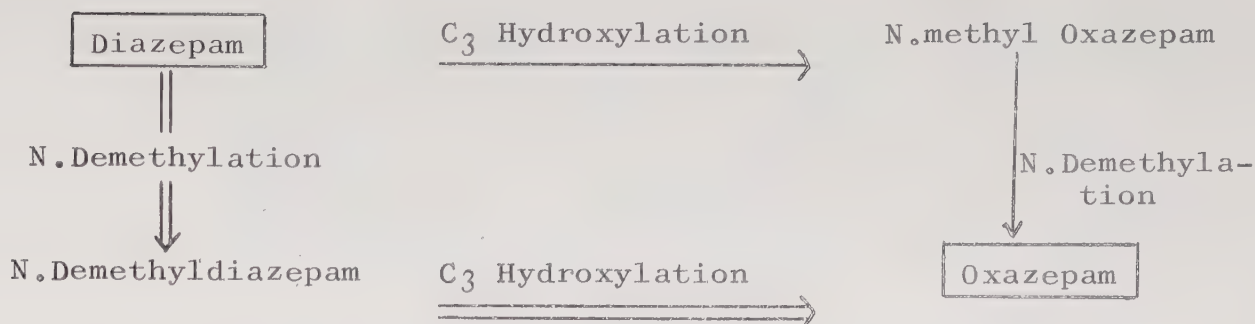
2. LE DIAZEPAM

Le diazepam est une benzodiazépine dont la formule développée est :



a) Métabolisme.

Dans l'organisme, cette molécule est métabolisée suivant deux voies différentes qui, toutes deux, aboutissent à l'oxazepam, (MARCUSSE 1969 - MUSSINI 1971), suivant le schéma :



Les deux métabolites hydroxylés, c'est-à-dire l'oxazepam et le N.Methyl oxazepam, peuvent subir la glycononoconjugaison, pour être excrétés par la bile (SCHWARTZ 1967).

Un cycle entérohépatique des métabolites hydroxylés explique la présence de ces métabolites jusqu'à 10 Heures après l'injection intraveineuse de 5 mg Kg⁻¹ de diazepam chez le rat, la souris et le cobaye.

Pour l'instant, il n'est pas encore établi si le glycononide d'oxazepam est hydrolysé par la flore ou la barrière intestinales ou s'il est absorbé tel quel et hydrolysé dans le sang.

Le Diazepam et ses métabolites sont des composés lipophiles et tendent donc à s'accumuler dans les graisses. Ceci explique la moindre activité du diazepam sur les sujets obèses.

b) Propriétés pharmacologiques.

o Effet Anxiolytique : Cet effet a été montré expérimentalement sur des rats avec le système "récompense-punition" (COOK-DAVIDSON 1973). Les benzodiazepines libèrent le comportement inhibé par le système de punition.

Pour STEIN-WISE-BERGER (1973), les benzodiazepines exercent leur action anxiolytique par réduction de l'activité de la sérotonine dans le cas où le comportement est inhibé par punition, et par réduction de l'activité de la nor-adrénaline dans le cas où le comportement est favorisé par récompense.

● Effet dépresseur de l'agressivité : VALZELLI (1973) a montré que l'activité "anti-agressivité" des benzodiazepines est variable d'un produit à l'autre et d'un animal à l'autre. La variabilité des réponses semble être due à la variabilité des caractéristiques émotionnelles et biochimiques des animaux d'expérimentation, induite par une altération de leur environnement social naturel.

● Effet anti-convulsivant : Le pouvoir anti-convulsivant des benzodiazepines a été étudié par ROSSI et Coll. sur l'homme et l'animal. Les résultats obtenus montrent une bonne activité anti-épileptique des benzodiazepines administrées par voie endo-veineuse. Les résultats obtenus avec des traitements par voie orale sont controversés.

● Effet myorelaxant : L'effet myorelaxant du diazepam est mis à profit en clinique humaine, notamment dans les cas suivants :

- Intubation trachéale de sujets conscients ou semi-conscients.
- Adaptation des patients au rythme de la respiration assistée en anesthésie.
- Agitation psychomotrice lors de traumatismes cérébraux ou chez les polytraumatisés.
- Sédation des mouvements convulsifs dans les cas d'épilepsie, d'éclampsie ou d'intoxications.
- Relâchement de spasmes musculaires toniques dus à des lésions nerveuses, tétaniques ou autres.

En clinique vétérinaire, cet effet est mis à profit pour éviter les crises de pseudo-épilepsie induites par la kétamine chez le chien.

De surcroît, le Diazepam est préconisé comme :

- Facteur de croissance chez le poulet (DARWISH - SOLIMAM - EL AMROUSSI (1967))

- Tranquillisant pour :

- . Les animaux des parcs zoologiques (DAVID 1966)
(THOMAS et Coll 1967)
- . Les animaux domestiques et plus particulièrement le cheval (MAROLT 1966) (YOSHIDA WATHANABE 1969)
(DROUMEV et coll. 1973)
- . La volaille (NIEWIAROWICZ, KIJOWSKI, TROJAN, 1973)

III/ Effets de ces tranquillisants sur l'activité du cheval de sport.

Il n'existe à ce jour, à notre connaissance, aucun travail concernant l'action des benzodiazepines sur les facultés du cheval de sport. Il n'en est pas de même des phénothiazines et plus particulièrement de l'acépromazine. En effet de nombreuses études concernant ce sujet ont été réalisées dans les pays anglo-saxons.

- CAREY - SANFORD (1965 - 1966) observent les variations de la vitesse de galop, de la température rectale, des rythmes cardiaques et ventilatoires sous acépromazine à la dose de 0,02 mg/kg. L'effort imposé aux chevaux comprend des parcours de cavaletti, petits obstacles de 50 cm de hauteur environ, à effectuer au pas, au trot et au galop ralenti, puis une distance de 200 m à couvrir au galop allongé. Leurs expériences ont permis de montrer que la température rectale, les fréquences cardiaques et respiratoires diminuent, sous l'effet de l'acépromazine, ainsi que la vitesse de galop. Ils imputent les variations des paramètres physiologiques mesurés à la diminution de la vitesse de galop, donc à la diminution d'intensité de l'effort demandé. Parallèlement, ils remarquent une incoordination motrice des chevaux traités à l'acépromazine se traduisant par des fautes à l'obstacle.

- STEWART (1972) étudie les conséquences d'un traitement par la promazine sur les chevaux de course, et ce dans les conditions mêmes de l'épreuve. Il remarque l'apparition des signes cliniques de la tranquillisation observés classiquement avec les dérivés de la phénothiazine : tête basse, oeil mi-clos, démarche mal assurée, foulées rasantes et léger prolapsus du pénis. En mesurant les paramètres physiologiques sous effort, il remarque la stabilité du rythme cardiaque et une dépression marquée du rythme ventilatoire. De surcroît, il remarque que, comme les chevaux témoins, les chevaux traités présentent une tachycardie en pénétrant sur le champ de course. Cette tachycardie ne s'accompagne d'aucun autre signe d'excitation. STEWART en conclut que cela doit provenir de mécanismes physiologiques plus complexes que ceux attribués à l'excitation.

- AITKEN et SANFORD (1971) montrent que l'acépromazine ne diminue que très peu la tachycardie induite par un stress auditif ou visuel.

- L'année suivante, la même équipe montre que l'acépromazine a un effet potentialisateur de la tachycardie induite par l'adrénaline; sur des chevaux ayant reçu 0,2 mg d'adrénaline par voie endoveineuse, ils injectent 0,2 mg/Kg d'acépromazine par voie intramusculaire. Il en résulte une augmentation de 105 % du rythme cardiaque alors que l'adrénaline seule induisait une tachycardie de 43 % en moyenne. Les auteurs attribuent ce fait à une action stimulante de l'acépromazine sur les récepteurs B au niveau du coeur.

- Au laboratoire de Pharmacie-toxicologie de l'Ecole Vétérinaire de LYON, dans le but d'établir des critères simples et pratiques permettant de suspecter un cheval dopé, nous avons participé à une expérimentation suivant le modèle de CARREY - SANFORD, sur des chevaux du centre de remonte du Haras de CLUNY. Les résultats de cette expérimentation, mentionnés dans un rapport au service des Haras, ne sont pas publiés (COURTOT 1973 - Rapport au Service des Haras).

L'effort demandé est un galop allongé de 400 m sur la piste en herbe de l'hippodrome de CLUNY. Chaque cheval est son propre témoin et le traitement consiste en l'injection intramusculaire profonde de 0,03 mg Kg⁻¹ d'acépromazine. L'examen de nos résultats nous amène aux observations suivantes :

- 1) Le rythme cardiaque du cheval au repos augmente après l'administration de l'acépromazine.
- 2) Le rythme cardiaque après effort est légèrement supérieur, chez les chevaux traités, à celui observé sur les animaux témoins dans les mêmes conditions.
- 3) Le rapport des rythmes cardiaques entre l'effort et le repos est plus élevé chez les animaux témoins que chez les animaux traités.
- 4) Le rythme respiratoire augmente, après effort, dans des proportions moindres chez les animaux traités que chez les animaux témoins.
- 5) Le rapport rythme ventilatoire / rythme cardiaque est considérablement modifié puisque sa valeur moyenne passe de 0,57 chez les témoins à 0,30 chez les dopés.

Ce dernier point nous paraît important à souligner car l'hypoventilation constatée malgré la tachycardie doit vraisemblablement conduire à une asphyxie des tissus et en particulier des muscles. Cette hypothèse sert de base à notre présent travail où nous recherchons les témoins d'une atteinte musculaire.

Il nous appartient maintenant d'envisager les travaux. Il nous a semblé intéressant de mettre en place un protocole expérimental permettant d'étudier les effets de l'Acépromazine et du Diazepam dans des conditions aussi proches que possible de la pratique, ce qui jusqu'alors n'avait pas été fait.

---==oo0oo==---

C H A P I T R E I I

---==oo0oo==---

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

MATERIEL ET METHODES

I/ Constitution des lots expérimentaux.

Les animaux d'expérience sont des chevaux de selle aimablement prêtés par divers clubs hippiques de la région lyonnaise.

Pour la première expérimentation, nous avons pu disposer de huit chevaux:

- NENUPHAR	Selle Français	Hongre	17 ans
- GREGOIRE	Anglo-arabe	Hongre	10 ans
- ARDENT LUTTEUR..	Selle Français	Hongre	8 ans
- DJEMMA	Selle Français	Femelle	5 ans
- BILBOQUET.....	Anglo-arabe	Hongre	6 ans
- UTICA	Selle français	Femelle	9 ans
- TAB	Pur-sang anglais	Femelle	5 ans
- DONZ	Pur-sang anglais	Hongre	11 ans

Pour la seconde expérimentation, nous n'avons pu réunir que 4 chevaux :

- ROI DE L'ECART..	Selle Français	Hongre	12 ans
- URUS	Selle Français	Hongre	9 ans
- HADIS	Selle Français	Hongre	12 ans
- ATTILA	Barbe	Hongre	12 ans

La première expérimentation porte sur un traitement à l'acépromazine, la seconde concerne le diazepam. Dans les deux expérimentations, chaque animal est son propre témoin. Autrement dit, le premier jour (cheval témoin), le cheval effectue une reprise de dressage dans les conditions habituelles. 24 heures plus tard, l'animal (cheval traité) reçoit une injection de tranquillisant avant d'entreprendre la même reprise. Cet ordre est impératif pour éviter une interférence possible due à la cinétique d'élimination des agents dopants.

Ainsi, pour faciliter l'exposé dans la suite du texte, nous parlerons de chevaux témoins et de chevaux traités.

Les difficultés soulevées pour l'utilisation de chevaux de sport en tant qu'animaux de laboratoire ne nous ont pas permis de tenir compte de paramètres tels que : sexe, âge et race, ce qui explique la disparité de nos lots d'animaux.

Chaque expérimentation s'est déroulée pendant 1 semaine durant laquelle les conditions atmosphériques sont restées identiques :

- première expérimentation : ciel couvert, température extérieure = + 14°C
- deuxième expérimentation : beau temps, température extérieure

II/ Effort demandé.

Cet effort doit, dans la mesure du possible, être standardisé et égal pour tous les animaux. Il consiste en la reprise n° 3 de la Fédération Française des Sports Equestres. Cette reprise comporte des difficultés élémentaires telles que les allongements d'allure, les appuyés au trot, le reculer ... Elle nécessite un cheval allant, franc et souple. Cette reprise était celle demandée, à l'époque des expérimentations, lors de l'épreuve de dressage des concours complets de haut niveau national. Sa durée est d'environ huit minutes.

Cette reprise est précédée d'une période de "détente" de 15 minutes environ, alternance de pas, trot, galop, mouvements d'assouplissement, destinée à préparer le cheval à effectuer la reprise.

Dans le texte, l'ensemble détente + reprise sera appelé effort.

III/ Administration des agents dopants.

Les tranquillisants sont administrés 1 h 15 avant le début de l'effort, par voie intramusculaire profonde à la dose de 0,1 mg/kg de poids vif en ce qui concerne le diazepam, et 0,02 mg/Kg pour l'acépromazine.

Ces doses sont couramment employées pour le dopage car aucun signe clinique évident ne peut être observé.

IV/ Déroulement des expériences.

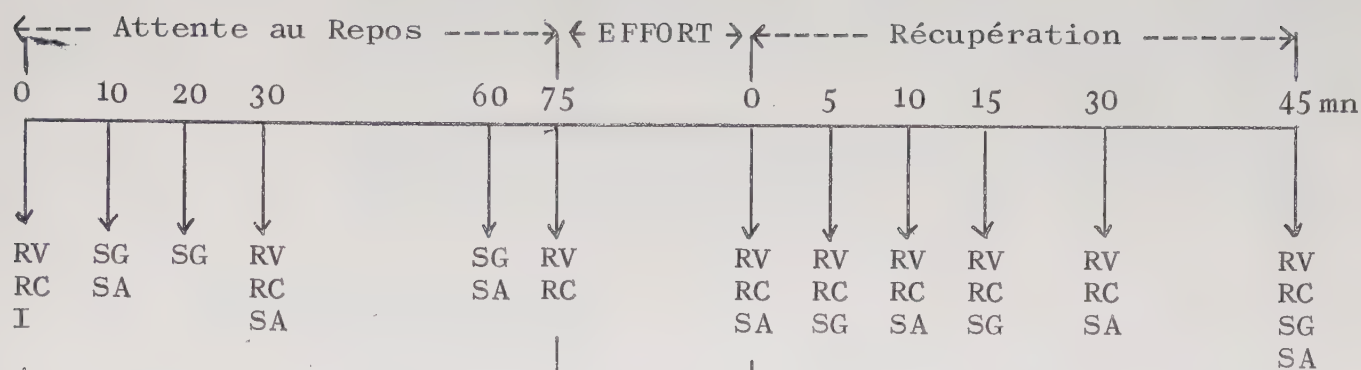
Les expériences se déroulent en 3 parties :

- Une attente au repos d'1 heure 15 minutes nécessaire pour que le tranquillisant produise son effet.
- un "effort" d'une durée de 24 mn environ.
- une phase de récupération que nous avons limitée à 45 mn.

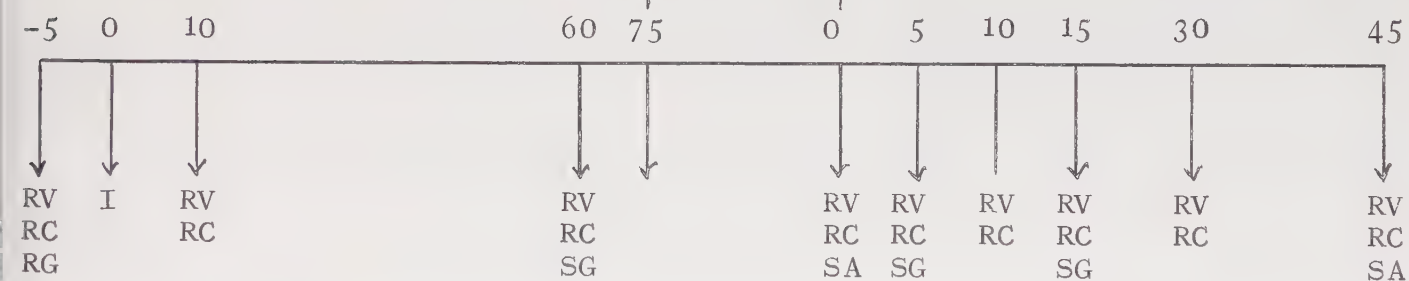
Les mesures des rythmes respiratoire et cardiaque ainsi que des prises de sang et de salive sont effectuées régulièrement tout au long des expériences. Pour diminuer les manipulations sur des chevaux de valeur, les prises de sang ainsi que les mesures des rythmes cardiaque et respiratoire sont supprimées aux temps 0 - 10 et 30 mn de la phase d'attente au repos le jour où l'animal sert de témoin.

V/ Diagramme des Expériences

1/ ACEPROMAZINE (Fig. I_A)



2/ DIAZEPAM (Fig. I_D)



Légende :

- Les chiffres indiquent le temps en minutes
- I : Injection de l'agent dopant
- RV : Rythme ventilatoire
- RC : Rythme cardiaque
- SG : Prélèvement de sang
- SA : Prélèvement de salive

VI/ Variables mesurées et méthodes analytiques

1/ VARIABLES PHYSIOLOGIQUES

a) Rythme ventilatoire :

Ce rythme est mesuré par l'observation des battements du flanc de l'animal pendant une minute. Il est obtenu avec une précision de ± 1 inspiration par minute.

b) Rythme cardiaque :

La fréquence cardiaque est mesurée par auscultation de l'animal pendant 1 minute. La précision du résultat est ± 1 pulsation/mn.

2/ VARIABLES BIOCHIMIQUES

Les prélèvements de sang sont effectués par ponction de la veine jugulaire, à l'aide de tubes "vacutainers" (BECTON-DICKINSON) fluorés pour le dosage de la glycémie, secs pour la mesure du taux de créatine phosphokinase (CPK), héparinés pour les autres déterminations.

a) Les variables mesurées sont :

- les témoins du métabolisme musculaire : protéines sériques, glycémie, transaminases sériques (GOT), créatine phosphokinase (CPK), et lactacidémie dans l'expérience concernant le diazepam, certaines contingences matérielles ayant empêché son étude dans l'expérience portant sur l'acépromazine.

- un témoin de certains troubles osseux : la phosphatase alcaline.

- Le taux d'urée, reflet du métabolisme protéique et des acides aminés.

b) Méthodes analytiques :

- le dosage du taux de CPK est réalisé selon la technique de ROSALKI (1967), à l'aide de coffrets "CPK Stat-Pack" (Calbiochem).

La séquence des réactions mises en oeuvre dans cette technique est la suivante : CPK



La quantité de NADPH, mesurée à son maximum d'absorption à 340 nm est proportionnelle à la quantité de CPK présente dans l'échantillon. Le taux de CPK est exprimé en m UI/ml de sérum.
(1 m UI correspond à la libération d'une micromole de NADPH, en 1 mn et à 30°C).

• Dosage du taux d'acide lactique : Sur l'un des tubes héparinés, il faut, après agitation, prélever 1 ml de sang, ajouter 1 ml d'acide perchlorique 0,6 M pour précipiter les protéines, boucher et agiter vigoureusement.

Le dosage est réalisé à l'aide du coffret réactif "Rapid lactate stat-pack" (Calbiochem). Le lactate est oxydé en pyruvate tandis que la NAD est réduite en NADH.

La glutamate pyruvate transaminase sert à piéger le pyruvate formé. La séquence des réactions est la suivante :



L'apparition de la NADH mesurée à son maximum d'absorption (340 nm) est proportionnelle à la quantité de lactate contenue dans l'échantillon. Le taux de lactate est exprimé en mg pour 100 ml de sang total.

3/ AUTRES VARIABLES

Toutes les autres variables sont dosées à l'auto-analyseur technicon^R. Le principe de ces dosages automatiques repose sur la formation d'un produit coloré dont la concentration est proportionnelle à celle du composé dosé. Les principes particuliers à chaque dosage sont les suivants :

- Protéines : Les protéines forment un complexe avec les ions cuivriques (réaction du biuret). Le taux de protéines est exprimé en g par litre de plasma.

- Glycémie : Les sucres réducteurs et en particulier le glucose réduisent le ferricyanure de potassium (jaune) en ferrocyanure de potassium incolore. Résultat exprimé en mg/100 ml plasma.

Urée : l'urée réagit directement sur la diacetylmonoxime en présence de thiosemicarbazide en milieu acide (MARSH - FINGERHUT - MILLER 1965) - Résultat exprimé en mg pour 100 ml de plasma.

- Glutamique - Oxalacétique transaminase (GOT) :

L'acide oxalacétique produit par la réaction enzymatique réagit après dialyse, sur un sel de N-butyl-4-Methoxy-métanilamide (MORGENSTERN 1966) . L'activité de cette enzyme est exprimée en m U internationale par ml de plasma.

- Phosphatase alcaline : l'hydrolyse enzymatique du

p.nitrophenylphosphate conduit à la libération de p.nitrophénol
Le taux plasmatique de phosphatase alcaline est exprimé en micro-mole de p-nitrophenol libéré par minute et par ml de plasma.

4/ EXCRETION SALIVAIRE ET CONCENTRATION SANGUINE DES TRANQUILLISANTS

La salive est prélevée en rinçant la bouche de l'animal avec de l'eau bi-distillée apyrogène. Les arcades dentaires et la langue sont ensuite essuyées à l'aide de tampons de gaze.

Le dosage de l'acépromazine est réalisé par chromatographie en phase gazeuse après extraction et purification à l'éther bidistillé (COURTOT 1974). La sensibilité de cette méthode permet de déceler des concentrations d'acépromazine de l'ordre de 10 ppb.

Le dosage du diazepam se fait selon la technique de VIALA, CANO, ANGLETTI-PHILIPPE (1971) : Après extraction étherée à partir du plasma, le diazepam est hydrolysé en méthyl-amino-chlorobenzophénone (MCAB). La MCAB est dosée par chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un détecteur à capture d'électron.

II/ Analyse statistique des résultats.

L'analyse statistique des résultats est effectuée selon un modèle classique d'analyse de variance à 3 facteurs contrôlés : traitement, Effort, Cheval, complétée par une étude détaillée de chaque variable testée pour le modèle (décomposition maximale et recomposition de la variance).

Seules les données répétées d'un jour sur l'autre sont utilisées pour l'analyse statistique.

Les calculs sont menés sur ordinateur Philips P 800 à l'aide des modèles d'analyse de la variance de la bibliothèque statistique de l'Institut Supérieur d'Agriculture RHONE-ALPES.

R E S U L T A T S

I/ Paramètres Physiologiques

1. RYTHME CARDIAQUE

- ACEPROMAZINE (Tableau I_A)

Chez les chevaux témoins, la moyenne des rythmes cardiaques au repos est de 36 ± 10 battements par minute. Après effort, ce rythme s'élève à 79 ± 36 . La différence de la dispersion entre le repos et l'effort est en faveur d'une grande variabilité entre les chevaux face à l'effort.

Chez les chevaux traités, la moyenne des rythmes cardiaques passe de 33 ± 4 battements par minute au repos à 81 ± 18 après effort.

- DIAZEPAM (Tableau I_D)

Au repos, le rythme cardiaque moyen est de 37 ± 13 battements par minute pour les Témoins et les Traités.

Après effort, ce rythme augmente aussi bien pour les traités : 67 ± 15 que pour les témoins : 66 ± 13 .

Dans les deux expériences, les chevaux retrouvent leur rythme cardiaque de base en 30 à 45 minutes, qu'ils soient traités ou non.

Le traitement, que ce soit par l'acépromazine ou le diazepam ne semble pas avoir d'effet apparent sur le rythme cardiaque.

- Tableau I_A -

	A		B		C		D		E		F		G		H	
Temps	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
0						38		32		32		36		34		32
30						32		36		32		34		38		28
Avant	32	35	44	32	32	32	40	34	32	32	32	34	36	36	40	30
fin	92	94	58	78	96	88	98	90	70	80	98	84	64	74	56	64
5	62	60	52	48	66	48	50	44	62	48		60	50	44	42	48
10	52	46	48	42	62	43	44	40	48	40	68	44	44	40	38	42
15	44	38	46	34	46	36	48	38	40		52	40	40	36	34	36
30	34	42	42	34	34	32	38	34	38	36	44	36	36	32	32	36
45	34	36		34	34	32	40	32	32	36	36	36		32	30	34

RYTHME CARDIAQUE (ACEPROMAZINE)

Le rythme cardiaque est exprimé en battements, par minute

A à H Désignation des Chevaux

T Témoins

D Dopés

Temps Cf. figure 1 (diagramme de l'expérience)

- Tableau I_D -

	A		B		C		D	
Temps	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	27	29	32	40	45	41	43	47
10	27	26	37	37	43	40	42	43
60	34	30	31	41	40	46	41	42
0	61	57	73	70	71	75	61	69
5	62	40	60	51	55	62	46	50
10	39	41	44	43	55	55	39	42
15	40	38	42	41	45	55	47	40
30	52	35	39	40	46	45	41	42
45	36	37	37	41	46	40	40	40

RYTHME CARDIAQUE (DIAZEPAM)

Le rythme cardiaque est exprimé en battements par minute

A à D Désignation des Chevaux
T Témoins
D Dopés
Temps Voir figure 1 (diagramme de l'expérience)

2. RYTHME RESPIRATOIRE

- ACEPROMAZINE (Fig. II_A)

Chez les Chevaux témoins, le rythme moyen au repos est de 19 ± 11 inspirations par minute. Immédiatement après effort, il s'élève à 54 ± 47 . Cette très grande variation du rythme respiratoire après effort souligne à nouveau la variabilité entre les animaux face à l'effort.

Chez les Chevaux traités, le rythme respiratoire a tendance à diminuer au repos : 9 ± 2 inspirations par minute. L'effet apparaît encore plus nettement après l'effort : 28 ± 8 inspirations par minute.

- DIAZEPAM (Fig. II_D)

Chez les chevaux témoins ou traités, l'effort entraîne une augmentation importante du rythme respiratoire. Cependant cette augmentation est moindre chez les chevaux traités (37 ± 13) que chez les témoins (44 ± 19).

Dans les deux expériences, on note une augmentation hautement significative due à l'effort. Mais cet effet, à lui seul, ne masque pas la diminution du rythme respiratoire causée par le traitement.

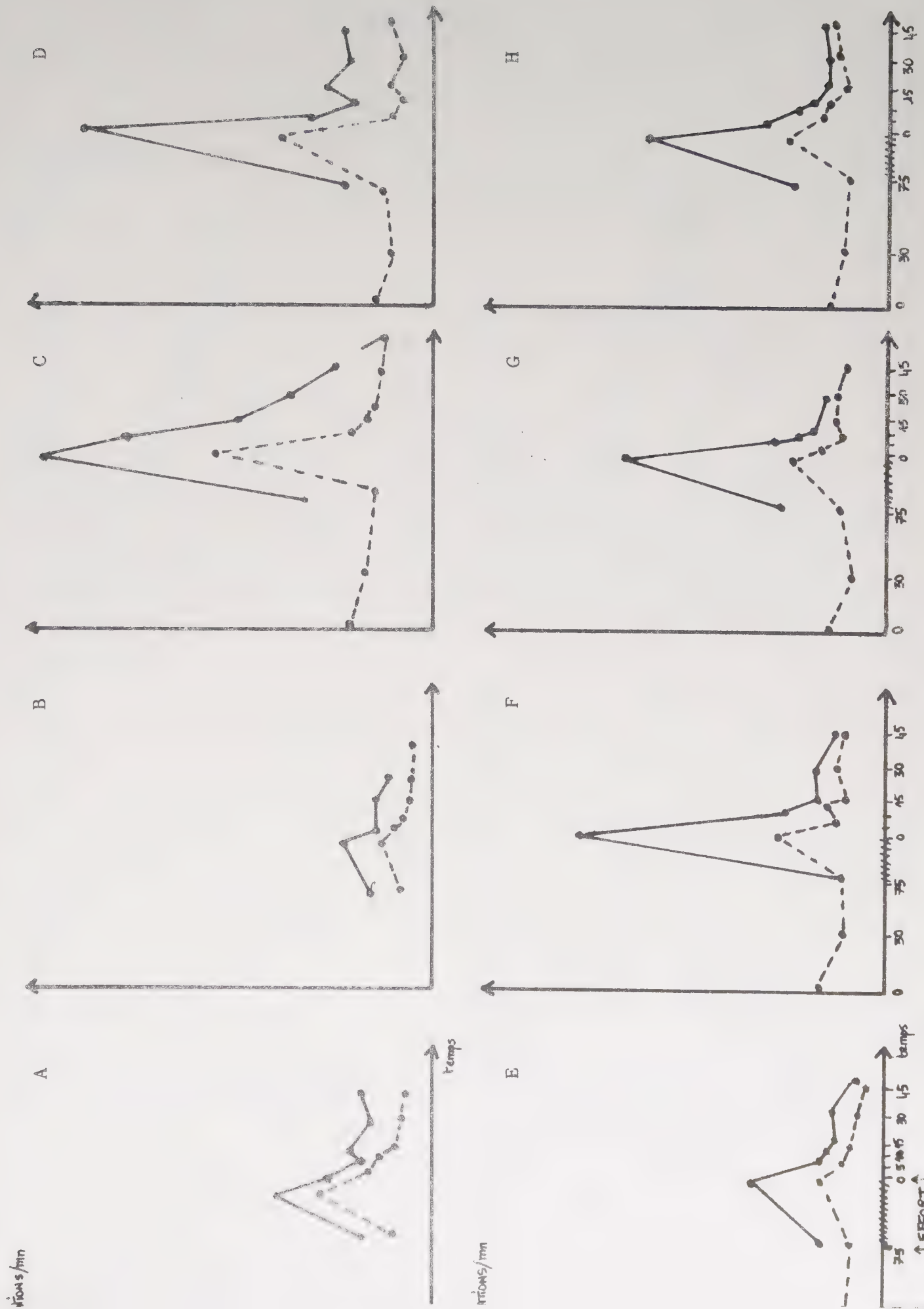
De même que pour le rythme cardiaque, on remarque une grande variabilité entre les chevaux.

II/ Paramètres biochimiques

1. CREATINE PHOSPHOKINASE (tableaux II_A et II_D)

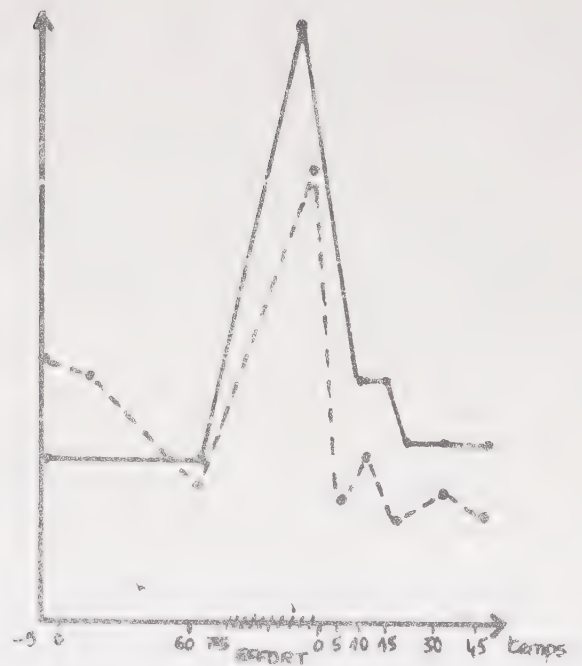
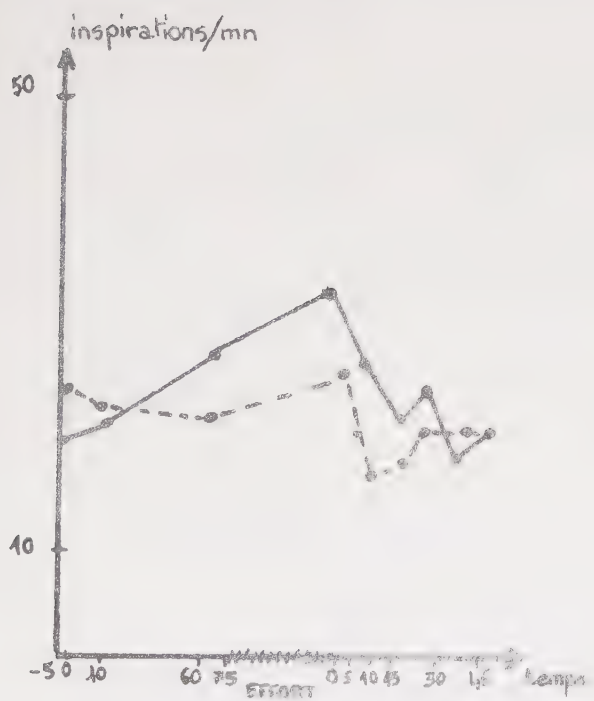
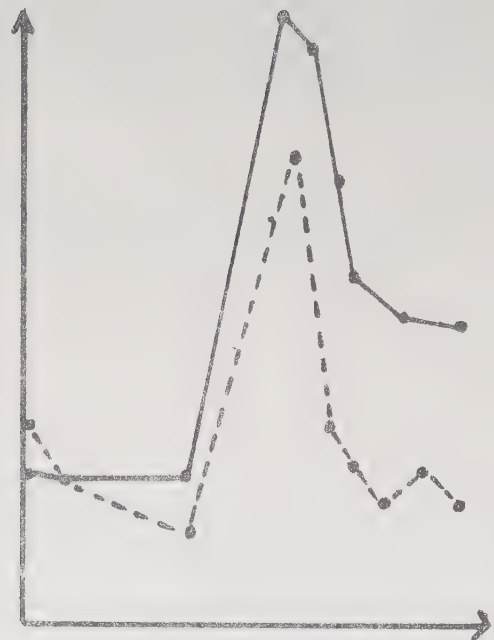
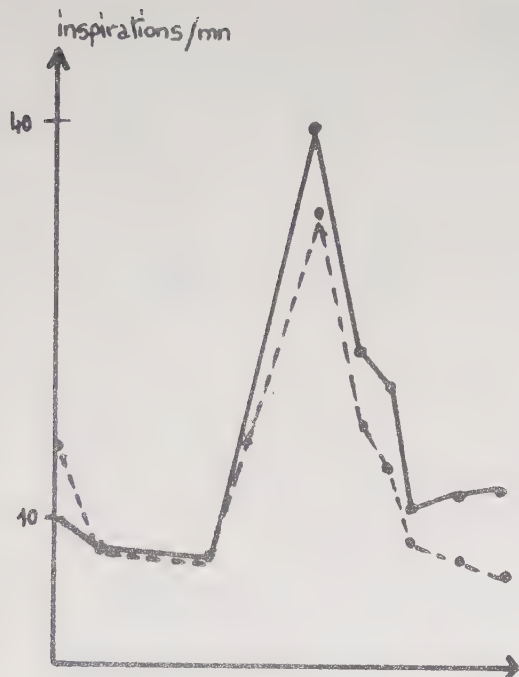
- CHEVAUX TEMOINS : Le taux de CPK est très variable d'un animal à l'autre. L'effort demandé, bien que faible, entraîne une légère augmentation de ce taux. Le retour à la normale s'effectue quinze minutes après l'effort, et même chez certains chevaux, le taux de CPK diminue de 30 à 70 pour cent.

- Figure II_A -



FREQUENCE RESPIRATOIRE (DIAZEPAM)

- Figure II_D -



- CHEVAUX TRAITES :

• Chez les chevaux traités à l'acépromazine, le taux de CPK est supérieur à celui observé chez le cheval témoin, même au repos. Le pourcentage d'augmentation 5 minutes après l'effort est identique à celui mesuré pour le cheval témoin, sauf pour le cheval H où la différence entre les deux pourcentages est importante.

• Pour les chevaux traités au Diazepam, on note une augmentation de 30 à 200 pour cent du taux de CPK entre le début (temps - 5) et la fin de l'expérience (temps + 15).

2. ACIDE LACTIQUE (Tableau III_D)

Pour des raisons matérielles, l'étude de ce paramètre n'a pu être envisagée que dans l'expérience portant sur le diazepam. Au repos, la valeur moyenne de la lactacidémie est de 58 mg/ 100 ml de sang. Une grande variabilité existe non seulement entre les animaux mais aussi dans le temps pour le même cheval. Le taux d'acide lactique diminue au cours de l'expérience sauf pour le cheval D "témoin".

3. TAUX DE PROTEINES SANGUINES (Tableaux IV_A et IV_D)

Dans le cas de l'expérimentation sous diazepam, l'effort et le traitement ne semblent pas avoir d'effets sur ce paramètre. Par contre, sur les chevaux traités à l'acépromazine on remarque, par rapport aux témoins, une baisse du taux de protéines plasmatiques dans les I5 à 45 minutes suivant l'effort.

4. AUTRES PARAMETRES (Tableaux V_A à VIII_A et V_D à VIII_D)

Ces paramètres : GOT, Phosphatase alcaline, urée, glycémie, ne varient pas de façon importante en fonction de l'effort et du traitement. Les variabilités observées sont dues essentiellement à l'effet "Cheval".

- Tableau II_A -

(Taux exprimé en m UI/ml de plasma)
Temps : cf. figure 1 (diagramme de l'expérience).

	C		D		E		F		G		H	
	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
10		76,6		131,6								76,8
20		62,3		139,9		55,4		111,7		83,8		97,8
60	115,7	157,5	115,1	148,1	62,9		90,6	108,5	53,4		47,9	90,82
+ 5	133,7	178,0	139,7	181,0	76,8			101,6	59,8	146,7	53,4	125,7
+ 15	95,6	178,0	142,4	190,0	148,8	162,1	69,7	118,3	65,8	118,8	38,3	111,8
+ 45	106,8	204,9	131,6	258,5	59,0	139,7	91,9	111,8	98,7		76,6	122,0

VARIATIONS DU TAUX DE CREATINE PHOSPHOKINASE (ACEPROMAZINE)

- Tableau II_D -

Chevaux	A		B		C		D	
Temps	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	157,7	94,9	67,8	87,6	114,5	78,8	111,8	105,2
60	149,1	111,8	105,15	153,7	85,4	99,9	108,5	125,2
5	151,1	181,6	92,0	251,5	92,0	105,2	81,3	137,8
15	122,1	195,6	78,9	293,4	39,4	118,3	94,9	144,6
variation relative	- 0,22	1,06	0,16	2,35	-0,73	0,50	0,15	0,37

TAUX DE CREATINE PHOSPHOKINASE
(DIAZEPAM)

- Taux exprimé en m UI/ml de plasma -

- Tableau III_D -

Chevaux	A		B		C		D	
Temps	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	57,4	122,6	15,6	64,3	82,2	65,6	18,9	38,9
60	39,1	72,1	5,2	52,6	60,1	36,9	33,9	39,5
+ 5	22,2	21,3	4,6	52,6	7,2	34,3	54,8	18,7
+ 15	38,5	43,1	5,9	38,2	7,8	27,1	100,0	29,1

VARIATIONS DU TAUX D'ACIDE LACTIQUE

Taux exprimé en mg/100 ml de sang total
Temps : voir figure I_D

D : Traités
T : Témoins

- Tableau IV A -

	C		D		E		F		G		H	
	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
10		68		68								6I
20		68		72		60		60		60		64
60	72	63	75	67	66		73	60	56		6I	60
+ 5	75	68		67	68			59	56	53	65	60
+ 15	68	67	7I	67	73	60	64	56	59	53	6I	6I
+ 45	77	68	73	67	73	60	77	56	57		6I	60

Inject.

Effort

PROTEINES TOTALES (ACEPROMAZINE)
(g/l)

- Tableau IV_D -

Chevaux Temps	A		B		C		D	
	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	61,2	56	66	63,5	69	68,5	74,5	70
60	66,5	57	69	63,2	71,7	67	75	70
5	67	60,7	68,5	65	70	68	74,5	70
15	63,5	60	68	64,5	69,5	67,5	73	71

TAUX DE PROTEINES (DIAZEPAM)

(exprimé en g/l)

- Tableau V_A -

	C		D		E		F		G		H	
	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
Inject.		131		151								110
						104		120		117		110
		120		150								
	127	141	142	151	117		125	117	119		110	110
Effort												
+ 5	125	121		150	120			120	120	120	109	110
+ 15	131	127	136	150	118	105	131	115	120	117	110	110
+ 45	125	131	135	153	115	104	125	115	125		110	110

TAUX DE GLUTAMIQUE OXALACETIQUE TRANSAMINASE
(ACEPROMAZINE)
exprimé en m UI/ml de plasma

- Tableau V_D -

Chevaux Temps	A		B		C		D	
	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	132	145,5	143,5	147,5	144,5	142	131	123
60	163	144,5	146,5	142	144,5	139	132,5	124
5	167,5	156,5	143,5	151	145,5	143	132,5	127
15	161	159,5	141,5	148	145,5	137,5	130,5	127

TAUX DE GLUTAMIQUE OXALACETIQUE TRANSAMINASE
(DIAZEPAM)

(exprimé en m UI/ml plasma)

- Tableau VI_A -

	C		D		E		F		G		H	
	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
10		0,164		0,195								0,215
20		0,160		0,193		0,175		0,144		0,302		0,215
60	0,164	0,164	0,186	0,195	0,151		0,115	0,144	0,293		0,215	0,215
+ 5	0,164	0,160	0,168	0,195	0,177			0,142	0,311	0,302	0,215	0,215
+ 15	0,155	0,157	0,168	0,195	0,160	0,171	0,115	0,135	0,302	0,215	0,211	0,215
+ 45	0,155	0,155	0,168	0,195	0,153	0,175	0,115	0,135	0,311		0,206	0,215

Inject.

Effort

TAUX DE PHOSPHATASES ALCAINES (ACEPROMAZINE)
(exprimé en micromole de P.nitrophénol/mn x ml de plasma)

- Tableau VI_D -

Chevaux Temps	A		B		C		D	
	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	0,151	0,151	0,115	0,148	0,293	0,318	0,166	0,171
60	0,162	0,151	0,122	0,233	0,299	0,316	0,167	0,180
5	0,168	0,166	0,122	0,135	0,304	0,314	0,167	0,183
15	0,162	0,182	0,120	0,135	0,299	0,314	0,166	0,183

TAUX DE PHOSPHATASE ALCALINE (DIAZEPAM)

(exprimé en micromole de P.nitrophénol/mn x ml de plasma.)

- Tableau VII_A -

	C		D		E		F		G		H	
	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
10		59		32								47
20		57		36		32		43		48		55
60	57	52	43	32	30			35	40		43	47
15	59	51		36	30			34	40	41	43	47
15	53	56	42	32	35	32	43	34	45	36	43	50
45	66	54	43	36	39	28	56	34	40		41	47

Inject.

Effet

TAUX D'UREE (ACEPROMAZINE)
(Exprimé en mg/100 ml de plasma)

- Tableau VII_D -

chevaux Temps	A		B		C		D	
	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	52,5	56,5	50,5	60	57,5	55	53,5	69
60	57,5	55,7	60	60,5	56,5	53,5	52	70,5
5	59	57,5	59	63,5	54,5	55	53	72,5
15	58	58	59	63	56	55	52	71

TAUX D'UREE (DIAZEPAM)

(exprimé en mg/100 ml de plasma)

- Tableau VIII_A -

	C		D		E		F		G		H	
	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
10		107		112								102
20		111		115		117		111		97		104
60	106	117	97	116	122			111	93		98	99
+	95	70	103	115	97			111	93	75	95	100
+	106	95	107	118	110	91	125	122	97	103	92	111
+ 45	110	100	101	112	102	106	125	107	91		101	112

Inject.

Réfort

GLYCEMIE (ACEPROMAZINE)
(exprimé en mg/100 ml plasma)

- Tableau VIII_D -

chevaux Temps	A		B		C		D	
	T	D	T	D	T	D	T	D
- 5	93,7	93,5	96,2	85	105	98,5	90	91
60	90	90	90	86	100	97	90	88,5
5	100	106	95	68,5	70	63,5	87,5	60
15	91,2	90	87,5	80	88,7	83,5	92,5	80

GLYCEMIE (DIAZEPAM)
(exprimé en mg/100 ml de Plasma)

III/ Concentrations sanguines et salivaires des tranquillisants.

Malgré la sensibilité de notre méthode de dosage (10 ppb), nous n'avons pas pu mettre en évidence l'acépromazine dans le plasma. Par contre, le Diazepam est décelable dans le sang 90 minutes après l'injection. Sa concentration est de l'ordre de 10 à 30 $\mu\text{g/ml}$ de plasma selon les animaux.

Des traces d'acépromazine et de diazepam sont présentes dans la salive prélevée immédiatement après l'effort.

Temps	Chevaux			
	A	B	C	D
- 5	0	0	0	0
10	0	0	0	0
+ 5	9,6	33,2	10,8	12,4
+ 15	14,4	16,0	7,2	21,6

- Tableau IX_D -

CONCENTRATION PLASMATIQUE DU DIAZEPAM
(Concentration exprimée en $\mu\text{g/ml}$ de plasma)

Temps : voir figure I_D

A à D : identification des Chevaux.

INTERPRETATION STATISTIQUE DES RESULTATS

Le tableau X résume schématiquement l'ensemble des analyses de variance. Dans ce tableau, les termes "sous effort" et "après récupération" signifient :

- "sous effort" : comparaison des effets mesurés 15 minutes avant l'effort (temps 60) et après l'effort :

- . immédiatement après (temps 0) pour les paramètres physiologiques.
- . 5 minutes après (temps + 5) pour les paramètres biochimiques.

- "après récupération" : comparaison des effets mesurés 15 minutes avant l'effort (temps 60) et :

- . 30 minutes après pour les paramètres physiologiques
- . 15 minutes après pour les paramètres biochimiques.

I/ Acépromazine.

Les données manquantes rendent difficile l'élaboration d'une cinétique de retour à la normale et, par suite, la comparaison statistique de ces "vitesses de récupération".

Ceci nous a amené à effectuer un contrôle sur le temps de récupération des Chevaux et la stabilisation des paramètres étudiés. Les analyses de variance obtenues ne laissent apparaître aucun effet significatif du phénomène mesuré après récupération.

1. PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES

● Rythme respiratoire :

L'effort entraîne une augmentation hautement significative ($F_7^1 = 156,7$).

Cet effet, à lui seul, ne masque pas la baisse du rythme respiratoire qu'occasionne le traitement ($F_7 = 67,7$).

Les effets du traitement se font également sentir durant la phase de récupération ($F_7^1 = 58,0$). Les Chevaux réagissent plus ou moins intensément aux deux phénomènes précédents ($F_7^1 = 12,0$).

Tous ces effets sont significatifs au seuil de 1 %.

L'importance des effets effort et dopage, rend délicate l'interprétation des interactions "effort x traitement" et "effort x cheval".

● Rythme cardiaque :

De façon très nette, seul l'effort justifie l'accélération ($F_7^1 = 248,8$). L'effet est significatif au seuil de 1%.

2. PARAMETRES BIOCHIMIQUES

● C P K :

Le taux de CPK augmente à la suite de l'effort ($F_2^1 = 30,9$). L'effet est significatif au seuil de 5%.

Le dopage est responsable d'un accroissement du taux de CPK ($F_2^1 = 126,3$) qui subsiste après récupération.

Les Chevaux réagissent très différemment en intensité à l'effort et au dopage ($F_2^2 = 118,2$).

Ces 2 derniers effets sont significatifs au seuil de 1 %.

● G O T :

Nous notons une très forte variabilité entre les Chevaux ($F_5^2 = 42,2$) - L'effet est significatif au seuil de 1%. - mais assortie d'une interaction dopage x Cheval ($F_5^2 = 5,5$, significatif au seuil 5%) qui soulignerait un effet du dopage particulier à certains Chevaux.

● PROTEINES :

Les données manquantes n'ont pas permis l'analyse statistique "sous effort". "Après récupération", le taux de protéines est significativement plus important chez les témoins que chez les dopés ($F_5^1 = 13,8$) et variable d'un animal à l'autre ($F_5^1 = 56,8$).

Ces 2 effets sont significatifs au seuil de 5 %.

• AUTRES VARIABLES :

Pour les autres paramètres (glycémie, urémie, phosphatase alcaline), aucune variation attribuable aux facteurs étudiés ne peut être mise en évidence.

Seule apparaît une variabilité entre les Chevaux.

II/ Diazepam

1. RYTHME RESPIRATOIRE

La comparaison des effets "sous effort" fait apparaître :

- un effet effort très important (augmentation du rythme respiratoire) - $F_3^1 = 551,79$ - Effet significatif au seuil de 1 %.

- un effet traitement faible mais significatif au seuil de 5% (dépression respiratoire chez les dopés par rapport au témoin) - $F_3^3 = 22,90$

- une variabilité entre les Chevaux :
 $F_3^3 = 4,73$ - effet significatif au seuil de 5 %

- une interaction effort x cheval :
 $F_3^3 = 39,23$ - effet significatif au seuil de 1 %

Pendant la phase de récupération, c'est-à-dire trente minutes après l'effort (temps + 30), seul l'effet Cheval est significatif au seuil de 5 % ($F_3^3 = 15,15$)

Les différences observées entre les témoins et les dopés ne sont attribuables qu'aux fluctuations du niveau de base du rythme respiratoire.

2. C. P.K.

Chez les Chevaux témoins, les variations du taux de C.P.K. n'apparaissent pas en liaison avec l'origine d'un effort. Chez les Chevaux témoins, le taux de C.P.K. diminue de 30 à 70% entre le début (temps - 5) et la fin de l'expérience (temps +15) tandis qu'il augmente de 30 à 200 % chez les dopés.

Une analyse de variance à un facteur contrôlé nous permet de montrer que cet effet du dopage est significatif au seuil de 5 % - $F_6^1 = 7,16$

Sources de Variations Variables (Effets) Etudiées	AGENT DOPANT	SOUS EFFORT (1)						APRES RECUPERATION (2)		
		Effort	Dopage	Cheval	Effort x Dopage	Effort x Cheval	Dopage x Cheval	Dopage	Cheval	Dopage x Cheval
Rythme ventila- toire	A	+++++	- - - -	* *	+	*		- - - -	*	*
	D	+++++	- - - -	* *		*			*	
Rythme cardiaque	A	+++++								
	D	++++								
Taux de C.P.K.	A	++	+++	* *				++	*	
	D									
Taux de Protéines	A							- -	*	
	D									
G.O.T.	A								*	*
	D									
Phosphatases Alcalines	A			*					*	
	D									
Urée	A								*	
	D									
Glycémie	A									
	D									

- TABLEAU RESUME DES RESULTATS DES ANALYSES DE VARIANCE -

Tableau résumé des résultats des analyses de variance :

- le sens éventuel de l'effet est indiqué par les caractères + (positif) ; - (négatif) ; * (existence d'une variabilité)
- l'importance de l'effet est proportionnelle au nombre de caractères.

(1) "SOUS EFFORT" : comparaison des effets mesurés 15 mn (temps 60) avant l'effort et immédiatement après (temps 0) pour les paramètres physiologiques ; 5 mn (temps + 5) pour les paramètres biochimiques.

(2) "APRES RECUPERATION" : comparaison des effets mesurés 15 mn avant l'effort et 15 mn après l'effort (temps + 15) pour les paramètres physiologiques, 30 mn après (temps +30) pour les paramètres biochimiques.

- A = Acepromazine

- D = Diazepam

-----oo0oo-----

DISCUSSION

Notre protocole expérimental a été élaboré en fonction des difficultés inhérentes à l'expérimentation sur des chevaux de valeur. La suppression d'une partie de la phase d'attente, les jours où l'animal sert de témoin, déséquilibre apparemment notre plan expérimental.

Pour remédier à cet inconvénient, seules les valeurs répétées d'un jour sur l'autre sont prises en considération pour l'exploitation statistique des résultats. Les variabilités inter-individuelles et le faible effectif des animaux mis à notre disposition nous ont amené à prendre chaque animal comme son propre témoin.

Dans ce cas, une analyse de co-variance, c'est-à-dire l'exploitation de la différence des résultats obtenus sur le même cheval, témoin puis traité, semble plus appropriée qu'une analyse de variance simple. Malheureusement, des données manquantes limitent grandement son exploitation.

Lors de l'expérimentation sur l'acépromazine, nous avons travaillé sur huit chevaux. Pour la deuxième expérimentation, portant sur le diazepam, nous n'avons pu obtenir que quatre chevaux. La taille de ce lot expérimental semble à priori trop faible. L'analyse statistique tend à prouver que si nous augmentons la taille de ce lot, nous n'obtiendrons qu'une confirmation des résultats obtenus et une meilleure appréciation du facteur de variance "Cheval". Compte-tenu de la valeur des animaux, nous avons donc choisi de nous limiter à des observations sur quatre chevaux.

Nos résultats, que ce soit pour l'acépromazine ou le diazepam, ne pourraient être étendus à l'ensemble de la population des chevaux de sport que si nos échantillonnages avaient été obtenus par tirage au sort, ce qui est matériellement difficile à réaliser. Il n'en reste pas moins vrai que les résultats obtenus au cours de cette étude apportent quelques renseignements quant aux effets secondaires du dopage par l'acépromazine et le diazepam sur le Cheval de sport.

Nous discuterons successivement les résultats des variables physiologiques et biochimiques.

I/ Variables physiologiques

Les valeurs moyennes des fréquences cardiaques et respiratoires que nous avons notées au repos sur les chevaux témoins, correspondent à celles généralement admises chez le Cheval adulte : fréquence cardiaque : 36 à 40 battements/mn - fréquence respiratoire : 9 à 18 inspirations/mn.

A l'observation des données et compte-tenu de l'analyse statistique, les points importants qui se dégagent sont :

1/ le rythme cardiaque augmente seulement en relation avec l'effort.

2/ La fréquence respiratoire augmente après l'effort indépendamment du traitement.

3/ Le traitement diminue la fréquence respiratoire indépendamment de l'effort.

Il existe cependant une différence sensible entre les résultats obtenus sous diazepam et ceux obtenus sous acépromazine.

1. DIAZEPAM

Au cours de l'effort, l'augmentation du rythme respiratoire est plus importante chez les Chevaux témoins que chez les chevaux traités. Trente minutes après l'effort, il n'existe plus de différences significatives entre les deux lots d'animaux.

A cause des propriétés légèrement myorelaxantes du diazepam, on peut penser que l'effort n'est pas aussi intense chez les animaux traités que chez les animaux témoins, et de ce fait, l'augmentation du rythme respiratoire est plus faible chez les animaux traités .

En effet, chez le Cheval, au repos, le diazepam, à des doses au minimum cinq fois supérieures à celles que nous avons utilisées (0,5 à 2 mg/Kg) n'a pas d'effet sur les systèmes circulatoires et respiratoires (YOSHIDA-WATANABE 1969).

De même, chez le Chien, la respiration n'est pas affectée par une dose de 3 mg/kg per os. A 10 mg/Kg le rythme respiratoire augmente et le rythme cardiaque diminue (STEPANECK 1973).

Il semble donc qu'à faible dose, le diazepam n'ait pas d'effet direct au niveau des systèmes de régulation de la respiration. Son effet serait donc ponctuel et lié à une diminution de l'intensité de l'effort.

2. ACEPROMAZINE

L'administration d'acépromazine, même à très faible dose, diminue de façon très significative l'augmentation du rythme respiratoire consécutive à l'effort, sans pour autant modifier les variations du rythme cardiaque.

Ces constatations sont à rapprocher de celles de CAREY et SANFORD (1965 - 1966) : des doses d'acépromazine comprises entre 0,02 et 0,08 mg/Kg entraînent une diminution de la température rectale et de l'accélération des rythmes cardiaques et respiratoires. L'effet le plus marqué est observé pour le rythme respiratoire dont les valeurs passent du simple au double entre le cheval traité et le cheval témoin. Les auteurs attribuent ces effets négatifs sur les réponses physiologiques à l'effort, au fait que le galop est plus lent après une injection de Tranquillisant, et de ce fait, l'effort est moins intense.

Cette affirmation demande cependant à être quelque peu nuancée car à faible dose (0,02 mg/kg) l'acépromazine n'entraîne aucune modification des performances physiques, d'où l'intérêt de son emploi dans la pratique du dopage.

STEWART (1972), avec un modèle d'effort différent, montre que la promazine, autre tranquillisant de la série des phénothiazines, induit une dépression respiratoire du cheval traité par rapport au même cheval témoin, ainsi qu'une diminution de la vitesse du galop. Selon cet auteur, la dépression respiratoire est trop importante pour être uniquement imputée à la diminution de la vitesse du galop. Il conviendrait alors d'invoquer une action directe de la drogue sur le centre respiratoire.

Dans ce sens, CALCARAMI (1967) a montré que la promazine entraîne une diminution de la fréquence respiratoire chez le Cheval au repos. Cet effet serait vraisemblablement dû à une action dépressive de la drogue sur le centre respiratoire.

Nos résultats viennent confirmer ces constatations puisqu'au repos le rythme respiratoire des chevaux traités a tendance à diminuer.

Cette dépression respiratoire persiste même après un temps supérieur à celui de récupération des chevaux témoins et ses effets à long terme restent encore mal connus.

II/ Paramètres biochimiques.

1. TAUX DE C.P.K.

Chez les témoins, le taux sérique de C.P.K. varie très peu et présente même une légère tendance à la diminution.

L'effort demandé aux chevaux est donc minime. En effet, le taux de C.P.K. peut tripler après un effort très intense (HAMM 1972).

L'injection d'une faible dose d'acépromazine entraîne une augmentation du taux de C.P.K. ce qui semblerait traduire une atteinte musculaire.

L'augmentation du taux de C.P.K. a été observée dans d'autres espèces : Homme, Lapin, sous l'influence de la chlorpromazine en injection intramusculaire.

Cette augmentation serait due à un effet cytopathogène local sur le muscle au point d'injection. Cet effet toxique est également invoqué pour expliquer l'augmentation de la G.O.T chez le rat après injection intrapéritonéale de Chlorpromazine (MELTZER 1971). Selon cet auteur, l'effet de la chlorpromazine se manifeste aussi bien "in vitro" qu'"in vivo", ce qui exclut un effet local dû à l'injection. L'effet toxique de la chlorpromazine serait dû en fait à une interférence avec les processus métaboliques nécessaires pour maintenir l'intégrité et la perméabilité de la membrane cellulaire.

De plus, MELTZER remarque qu'"in vivo", chez le Rat, l'augmentation du taux de C.P.K. ne se produit que dans le cas où la chlorpromazine induit une hyperthermie. Chez l'Homme, ce phénomène n'existe pas et l'augmentation du taux de C.P.K. serait occasionné par un effet toxique direct de la drogue ou de son excipient sur le muscle.

Si la corrélation entre l'injection d'un tranquillisant dérivé de la phénothiazine et l'augmentation du taux de C.P.K. semble établie, le mode d'action en apparaît très complexe.

Selon CAREY et SANFORD (1965) une légère hyperthermie accompagne un effort, même sous l'effet de l'acépromazine, ce qui nous conduit, par comparaison avec les résultats obtenus chez l'Homme, à invoquer un effet toxique de l'acépromazine sur le muscle ; et ce d'autant plus qu'après récupération seul l'effet dopage justifie l'augmentation du taux de C P K. L'importance de cet effet toxique serait variable d'un animal à l'autre, ce qui pourrait expliquer l'interaction "Traitement x cheval" mise en évidence pour le taux de G.O.T. Les variations du taux de cette transaminase sont moins nettes que celles de la C.P.K. puisque la G.O.T. est témoin d'une atteinte à la fois musculaire et hépatique.

L'injection de Diazepam entraîne une libération de C.P.K. qui peut être importante puisque sur l'un de nos chevaux l'augmentation du taux de C.P.K. est de 200 pour cent.

Alors que chez les animaux traités à l'acépromazine le taux de C.P.K. tend à un retour progressif vers les valeurs de base, chez les animaux traités au diazepam ce retour à la normale n'a pas été observé.

A notre connaissance, il n'existe pas de travaux susceptibles d'apporter une explication à l'augmentation du taux de C.P.K. sous l'action du Diazepam, phénomène qui traduit pourtant une atteinte sérieuse au niveau musculaire. L'hypothèse la plus simple que nous pouvons avancer est une atteinte toxique au niveau, soit du muscle, soit de la membrane cellulaire, soit du métabolisme musculaire. Des recherches dans ce sens seraient nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

2. ACIDE LACTIQUE

La variation inter et intra-individu est très importante et la lactacidémie diminue au cours de l'effort demandé aux chevaux. Selon FAUJOUR (1973), chez le Cheval, la lactacidémie ne varie pas au cours d'exercices modérés. Chez l'Homme si l'exercice est infra maximal, le taux d'acide lactique plafonne rapidement puis diminue. En fait, la lactacidémie n'augmente que si le niveau énergétique de l'exercice est suffisamment élevé et si la durée de l'épreuve est assez longue. GILL et AL (1972) signalent une grande variation du taux d'acide lactique entre les chevaux élevés dans les mêmes conditions et effectuant le même travail au même moment. Les différences ne peuvent s'expliquer ni par l'âge ni par l'état d'entraînement des chevaux. Il semble donc que les variations que nous avons observées soient dues à des facteurs encore mal définis à l'heure actuelle. La baisse de la fréquence respiratoire que nous avons notée nous laissait présager une légère hypoxie du muscle et partout une augmentation de la lactacidémie.

Deux questions se posent alors :

- l'Intensivité de l'effort demandé aux chevaux est-elle trop faible pour provoquer une augmentation de la lactacidémie ?

- la baisse de la lactacidémie que nous avons enregistrée peut-elle être la conséquence des propriétés myorelaxantes du Diazepam ?

3. GLYCEMIE

Nous avons pu remarquer que la glycémie restait stable que le cheval soit traité ou non. Ceci s'explique par le peu d'intensité et la brève durée de l'effort demandé.

Il est curieux de noter l'évolution parallèle de la lactacidémie et de la glycémie.

EFFORT	Lactacidémie	Glycémie	
intense et bref			La lactacidémie et le témoin de la dette d'O ₂ contractée. L'adaptation se fait après effort.
intense et long			L'adaptation se fait en cours d'effort.
léger sans tranquilli- sant			Peu de variations car peu de métabolites mis en jeu.
léger avec tranquilli- sant			Phénomène que nous ne pouvons pas encore expliquer.

4. PROTEINES PLASMATIQUES :

Chez les animaux témoins, l'augmentation du taux de protéines après effort peut être la conséquence de la mise en place des phénomènes de thermorégulation consécutive à l'hyperthermie induite par l'effort (HAMM 1972).

Si le taux de protéines ne varie pas chez les chevaux traités au diazepam, par contre il diminue chez les chevaux traités à l'acépromazine.

Pour expliquer ce phénomène, deux hypothèses sont possibles:

- Hyperthermie moins prononcée car effort moins intense (CAREY SANFORD 1965-1966)
- Action de l'Acépromazine au niveau des phénomènes de la thermorégulation.

Cette dernière hypothèse semble prépondérante par rapport à la baisse de l'hyperthermie car la différence d'intensité de l'effort entre témoin et traité est très peu marquée.

5. AUTRES VARIABLES

Les autres variables , urémie, phosphatase alcaline, ne présentent pas de variations significatives du fait de l'effort et du traitement. La faible dose de tranquillisant employée et l'effort modéré peuvent être responsables de cette absence d'effet.

-----oo0oo-----

C O N C L U S I O N

Dans la première partie de notre travail, nous avons décrit les principales réactions de l'organisme sain face à l'effort physique. Ces réactions sont de deux types :

- Adaptation physiologique permettant à l'organisme d'effectuer un effort physique.

- Variations biochimiques, témoins des processus métaboliques mis en jeu lors de l'effort.

Nous avons ensuite envisagé les principales propriétés pharmacologiques des tranquillisants sur des organismes justiciables de ces thérapeutiques.

Constatant l'emploi de plus en plus fréquent de l'Acépromazine et du diazepam lors des reprises de dressage en concours complet, nous avons recherché quelles pouvaient être les conséquences d'une telle pratique sur des organismes sains.

Pour ce faire, nous avons fait effectuer deux reprises de dressage à des chevaux de sport. Lors de la première, le cheval n'a reçu aucun traitement et nous sert de témoin. Le lendemain, traité à l'acépromazine ou au diazepam, il effectue la même reprise.

Nous comparons alors les réactions physiologiques et biochimiques des chevaux traités et des chevaux témoins face au même effort physique.

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence chez les chevaux traités :

- une dépression respiratoire
- une augmentation du taux de C.P.K.

La dépression respiratoire est ponctuelle dans le cas du Diazepam, plus étalée dans le temps dans le cas de l'acépromazine. Cette différence est essentiellement liée à l'action pharmacologique propre de ces deux produits.

L'augmentation de l'activité créatine phosphokinase laisse prévoir que des atteintes fines peuvent se produire au niveau du métabolisme musculaire ou de la membrane cellulaire.

Ces résultats prouvent la toxicité ponctuelle des tranquillisants étudiés sur le système musculaire. Quelles peuvent être les répercussions sur la santé du Cheval lorsque celui-ci subit des traitements fréquemment répétés durant toute sa carrière ? Ce problème de la toxicité chronique de l'Acépromazine et du Diazepam reste entier et mériterait que l'on s'y attache.

Vu :

LE DIRECTEUR
de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de LYON,

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire,

J. FROMET

G. LORGUE

LE PRESIDENT DE LA THESE,

A. BERTOYE

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 14 décembre 1976

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE LYON I,

D. GERMAIN

R E M E R C I E M E N T S

Ce travail a pu être réalisé grâce à la collaboration financière du Service des Haras.

Nous tenons également à remercier les Clubs Hippiques suivants :

- Escadron de Saumur.
- Club Hippique de la Doua
- Le Tournebride de Pierre-Bénite
- Société Hippique Nationale de Lyon.

Ces remerciements s'adressent aussi, à toutes les personnes qui nous ont apporté une aide technique sous quelque forme que ce soit.

====oo0oo=====

BIBLIOGRAPHIE

- AITKEN M.M., SANFORD J. (1972 a). Effects of tranquillizers on tachycardia induced by adrenaline in the horse. Brit. Vet. J. 128 VII , IX.
- AITKEN M.M., SANFORD J. (1972 b). Comparative assessment of tranquillizers in the horse. Proc. Ass. Veter. anaesth. 3 , 20 - 28 .
- CALCARAMI M. (1967). Pharmacological action of Propiomazine in horse (En espagnol). Rev. med. veter. 48,395-404.
- CAREY F.M. SANFORD J. (1965). A method for assening the effects of drug on performance in the horse. Brit. equine. Vet. Ass. Bull - , 52-61.
- CARLSON L.A, FROBERG S., PERSSON S.(1965). Concentration and turn over of F.F.A. of plasma and concentration of blood glucose during exercise in horses. Act. Physiol. Scandin. 63 , 434 - 441.
- COOK L.DAVIDSON A.B. (1973). Effects of behaviorally active drugs in a conflict - punishment procedure in rats. In "the benzodiazepines" 327-347 , edited by Garattini S. Mussini E. Randall L.O. Published by Raven, Press - NEW-YORK.
- COURTOT D. (1974a). Rapport de travail annuel destiné au Service des Haras, Ministère de l'Agriculture.(non publié)
- COURTOT D. (1974b). Methode de dosage de l'Acépromazine par chromatographie en phase gazeuse. Application au contrôle anti-dopage. Bull.Soc.Sci. Vet. Med. comp. 76(5) 361 - 366.
- COURTOT D.,ROUX L., MOUTHON G., JEANNIN E. (1975) a : Incidence du dopage par les tranquillisants sur l'activité musculaire du Cheval de sport. I Acépromazine. Ann. Rech. Vet. 1975 , 6 (2) 103-116.
- COURTOT D., ROUX L., MOUTHON G., JEANNIN E. (1975) b . Incidence du dopage par les tranquillisants sur l'activité musculaire du Cheval de sport. II Diazepam. Ann. Rech. Vet. 1975 , 6 (2) 117-129.
- DARWISH A., SOLIMAN M.K., EL AMROUSI S.(1967) : Effect of prolonged administration of tranquillizers on dressing percentage, meat quality, endocrine organs and blood picture of FAYUMI - PULLETS. Acta. Vet. Acad. Sci. HUNGAR 17 , 153-163.

- DAVID R. (I966) : RO₅ - 2807/B 10 (Valium) as a tranquillizer in zoo animals . Internation. Zoo. Yb. 6, 270 - 273.
- DELAY J. (I959) : Classification and terminology of psychotropic drugs in KLINE N.S. "Psychopharmacology frontiers" 426 - 428 published by CHURCHILL - London.
- DROUMEV Dr., GEORGIEV B., KOITSCHIEW K., DILOW P., MENDOW C. (I972) : Die Wirkung von Diazepam (Faustan) bei landwirtschaftlichen Nutztieren. Monatsch. Vet. Med. 27 (I6), 6I5-62I.
- FAUJOUR J.F. (I973) : Contribution à l'étude de quelques paramètres biochimiques au cours du travail musculaire chez le cheval. Thèse Doct. Vet. Lyon.
- FELIZOT C.L. (I969) : Les transaminases sériques chez le Cheval. Thèse Doct. Vet. Lyon.
- GILL J., SKWARLO K., FLISINKA-BOJANOWSKA A. (I972) : Diurnal changes in the level of lactic and pyruvic acids and glucose in the thoroughbred horses. J. Interdisciplinary Cycle Res. 3, (3-4), 305-3II.
- HAMM C.A. (I972) : L'entraînement du cheval de sport, étude cardiovasculaire et hématologique. Thèse Doct. Vet. Lyon.
- L'HOTTE (Général) : in "Questions Equestres". Plon I905
- MARCUCCI F., FANELLI R., MUSSINI E., GARATTINI S. (I969) : The metabolism of Diazepam by liver microsomal enzymes of rats and mice. Eur. J.Pharmacol. 7, 307-3I3.
- MUSSINI E., MARCUCCI F., FANELLI R., GARATTINIS (I97I) : Metabolism of diazepam and its metabolites by guinea pig liver microsomes. Biochem. Pharmacol. 20, 2529-253I
- MAROLT I. (I966) : Further experience with RO₅ - 2807 / B 10 (Diazepam) in domestic animals. Dtsche tierärztl. Wsch. 73, 265-267.
- MARSH W.H., FINGERHUT W.A., MILLER B.H. (I965) : Automatic and manual direct methods for the determination of blood urea. clin. chem. 11 (6) , 624 - 627 .
- MELTZER H. (I97I) : Chlorpromazine-induced hypothermia and increased plasma creatine phosphokinase activity. Biochem Pharmacol. 20 (8) , I739 - I748.
- MORGENSTERN J.N. (I965) : An automated P.nitrophenyl phosphate on serum alkaline phosphatases procedure for the autoanalyse. Clin. Chem. 11, 876-888.

- MORGENSTERN J.W. (1966) : Automatic determination of serum glutamic oxalacetic transaminase. Clin. Chem. 12., 95 - 111.
- NIEWAROWICZ A., KIJOWSKI J. , TROJAN M. (1973) : Use of diazepam as a tranquillizer for stresses in chickens and ducks during transport to slaughter. II Ducks (en polonais). Post. drobiarstwa. 15 (12), 63-68.
- PERSONN S. (1968) : Blood volume, state of training and working capacity of the race horses. Eq. Vet. J. 1, 52-62.
- REVUE "CHEVAL" - Juillet 1974 : p. 246. Compte-rendu de la réunion du conseil supérieur de l'Equitation.
- ROSALKI S.B. (1967) : An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. J.Lab. Clin. Med. 69, 696 - 705.
- ROSSI G.F. , DI-ROCCO C. , MAIRA G., MEGLIO M. (1973) : Experimental and clinical studies of the anticonvulsivant properties of a benzodiazepine derivate : clonazepam. In "The benzodiazepine" Edited by S.Garattini, E.Mussini, L.O. Randall, 461 - 489. Published by Raven Press. New-York.
- SCHWARTZ M.A. (1973) : Pathways of metabolism of the benzodiazepines, in "the benzodiazepines" 53 - 75 Edited by Sgarattini, E.Mussini, L.O.Randall. Published by Raven-Press. New-York.
- STEIN L. , WISE C.D., BERGER B.D. (1973) : Antianxiety action of benzodiazepines Decrease in activity of serotonin neurous in the punishment system. in Garattini, Mussini, Randall "The Benzodiazepines" 299-327. Published by Raven-Press New-York.
- STEPANEK J. (1973) : Changes in acid-base balance, respiration rate and heat rate upon repeated oral administration of benzoctamine and diazepam to concious dog. Arch. internation. Pharmacodyn. 202 , 135 - 156.
- STEWART G.A. (1972) : Drugs, Performances and responses to exercise in the race horse. II Observation on amphetamines promazine and thiamine. Austral. Veter. J. 48 (10), 544 - 547.
- THOMAS J.W., ROBINSON R.M. , MARBURGER R.G. (1967) : Use of diazepam in the capture and handling of ceroids. J.Wildlife Manag. 31 , 686 - 692
- VALZELLI L. (1973) : Activity of the benzodiazepines on aggressive behavior on rats and mice. In Garattini, Mussini, Randall "The benzodiazepines". p.405 - 415. Published by Raven Press - New-York.

- VIALA A., CANO J.P., ANGLETTI-PHILIPPE A. (1971) : Recherche toxicologique des benzodiazepines dans le sang et l'urine. Importance de leurs transformations metaboliques. J.europ.toxicol. 20 , 109 - 120.
- VON GERBER H. (1969) : Serum enzyme determination in equine medicine . Eq. Veter. J. 1 , n° 3 ...
- YOSHIDA S., WATANABE O. (1969) : Sedative effect of diazepam on horses. Exper. Rep. Equine. Health. Lab. 6, 15-23.

-----oo0oo-----

T A B L E
D E S M A T I E R E S

--ooOoo--

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
 <u>CHAPITRE I</u> 	
ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE A L'EFFORT - PHARMACOLOGIE DES TRANQUILLISANTS.....	4
- Le cheval en tant qu'athlète	5
- les tranquillisants, Agents de dopage	8
- Effets de ces tranquillisants sur l'activité du cheval de sport	12
 <u>CHAPITRE II</u> 	
<u>EXPERIMENTATION PERSONNELLE</u>	
MATERIEL ET METHODES	16
- Constitutions des lots expérimentaux	16
- Effort demandé	17
- Administration des agents dopants	17
- Déroulement des expériences	17
- Diagramme des expériences	18
- Variables mesurées et méthodes analytiques .	19
- Analyse statistique des résultats	21
RESULTATS	22
- Paramètres physiologiques	22
- Paramètres biochimiques	25
- Concentrations sanguines et salivaires des tranquillisants	41
INTERPRETATION STATISTIQUE DES RESULTATS	42
- Acépromazine	42
- Diazepam	44
DISCUSSION	47
- Variables physiologiques	48
- Paramètres biochimiques	49
CONCLUSION	54
BIBLIOGRAPHIE	57

